

Prognose des Magenfrühkarzinoms

— Eine Analyse aus 293 Fällen —

von
Alexander Wild
aus
Würzburg

1979

1979 #247



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546211_0108

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalten Bayreuth

Direktor: Prof. Dr. K. Elster

Prognose des Magenfrühkarzinoms

— Eine Analyse aus 293 Fällen —

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen - Nürnberg

vorgelegt

von

Alexander Wild

aus

Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. K. Elster

Korreferent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.1979

Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit wird eine Überlebensstudie von 293 kurativ operierten Magenfrühkarzinompatienten vorgelegt. In anbetracht verschiedener Auswahlkriterien, darunter der Abzug der postoperativen Mortalität, können insgesamt 215 Patienten berücksichtigt werden. Deren kumulative Überlebensrate beträgt $82,4 \% \pm 8,9 \%$, nach Alterskorrektur $98 \% + 2/-8,9 \%$. Gesondert ermittelt wurden die Überlebensraten der einzelnen histomorphologischen Varianten der Frühkarzinome. Es sind dies: die Tiefeninvasion, die lymphogene Ausbreitung der histologische Typ, der makroskopische Typ und die Multizentrität.

Prognostische Unterschiede resultieren für Tiefeninvasion und Multizentrität. Ein Einbruch in die Submukosa ergibt eine Fünfjahresüberlebensrate von $63,4 \%$ gegenüber $86,2 \%$ bei reinem Schleimhautbefall. Multizentrität führt zu einer um 10% schlechteren Lebenserwartung als solitäres Auftreten.

Zwar fanden sich auch in der Gegenüberstellung der jeweiligen histologischen und makroskopischen Typen deutliche Unterschiede, jedoch glichen sich diese nach Durchführung der Alterskorrektur vollständig aus. So sind die intestinalen Typen sowie auch die makroskopisch erhabenen wachsenden Krebse in der Regel in höheren Altersstufen zu finden als diffuse oder exkavierte Typen.

Lymphogene Ausbreitung im Sinne der regionalen Lymphknotenmetastasen oder der Lymphangiosis carcinomatosa in der Submukosa scheint, unter dem Vorbehalt der kleinen Fallzahl, die Prognose nicht nennenswert zu beeinflussen.

Trotz unterschiedlicher Überlebensraten bei den verschiedenen Ausprägungsgraden des Magenfrühkarzinoms ist das Gesamtergebnis der kurativen Operation äußerst günstig.

Konsequente gastrokopisch-biopsische Diagnostik am Magenpatienten ist jedoch unabdingbare Voraussetzung, um den Wettlauf mit diesem Krebs zu gewinnen.

PROGNOSE DES MAGENFRÜHKARZINOMS

(Eine Analyse aus 293 Fällen)

Einleitung

Klassifikation

Auswahlkriterien, Patientengut, Fallmaterial

1. Auswahlkriterien, Ausgeschlossene
2. Patientengut, Alters- und Geschlechtsverteilung
3. Fallmaterial

a) Verteilung der histomorphologischen Varianten

Makroskopische Formen

Histologischen Typen

Tiefeninvasion

Multizentrität

Lymphangiosis carcinomatosa und regionäre Lymphknotenmetastasen

Lokalisation

b) Histomorphologische Korrelationen

Methode

1. Registrierung
2. Einholung der Auskünfte
3. Auswertung

Ergebnisse

1. Rücklauf
2. Sterbefälle
3. Überlebensraten

a) Gesamtfälle

b) histomorphologische Varianten

c) Lymphogene Ausbreitung

Diskussion

1. Methodische Gesichtspunkte
2. Wertung der Ergebnisse
 - a) Tiefeninvasion - lymphogene Ausbreitung
 - b) Histologische Typen
 - c) Makroskopische Formen
 - d) Multizentrität - Solitäres Wachstum
3. Resumée

Zusammenfassung

Prognose des Magenfrühkarzinoms

Eine Analyse aus 293 Fällen.

Einleitung

Das Magenfrühkarzinom wird nach morphologischen Kriterien definiert (19, 23). Das klinische Korrelat dazu ist die günstige Prognose (10, 13). Diese wird an der postoperativen Fünfjahresüberlebensrate gemessen. Beim fortgeschrittenen Magenkarzinom liegt die Fünfjahresheilungsquote bei etwa 10 % (14, 18, 24, 31). Nach japanischen Statistiken werden für das Magenfrühkarzinom Werte um 90 % angegeben (9, 13, 17, 32). In außerjapanischen Ländern war und ist die Zahl der diagnostizierten Magenfrühkarzinome, gemessen an japanischen statistischen Zusammenstellungen, gering (2, 8, 11, 22, 24, 26, 27, 29, 30). Untersuchungsergebnisse mit kleinen Fallzahlen können somit für einen repräsentativen Vergleich mit japanischen Statistiken nicht ohne Vorbehalt herangezogen werden. Bei diesen Gegebenheiten war es unausweichlich, daß auch Zweifel an den aus Japan mitgeteilten Angaben über die Fünfjahresheilungsrate aufkamen (21). Nachdem seit der Gründung des Pathologischen Institutes Bayreuth im Jahre 1969 mehr als 300 Magenfrühkarzinome diagnostiziert, oder, besser gesagt, an Resektionspräparaten objektiviert werden konnten, ergab sich die Möglichkeit einer "prognostischen Analyse". Aufgrund dieser Fallzahl war ein besser fundierter Aussagewert zu erwarten.

Über die Ermittlung der allgemeinen Überlebensrate hinaus sollen mit der vorliegenden Analyse klinisch bedeutsame korrelative Werte verschiedener Frühkarzinomformen bezüglich ihres Ausprägungsgrades und der histologischen Typen aufgezeigt werden.

Klassifikation

Die Klassifikation unserer Magenfrühkarzinome erfolgte nach den Richtlinien, die im Jahre 1962 von der japanischen Gesellschaft für gastro-enterologische Endoskopie gegeben wurden (19, 23). Abgegrenzt und gesondert gewertet wurde dabei das Karzinom mit Wachstumsbeschränkung auf die Mukosa (m) sowie jenes mit dem Einbruch in die Submukosa (sm). Bei der Wertung des histologischen Typs beschränken wir uns auf die Grundformen in Anlegung an die Klassifikation von LAUREN (20), der Abgrenzung des intestinalen Typs vom diffusen. Danach entspricht der intestinale Typ im wesentlichen dem Adenokarzinom höherer Differenzierung, das mehr ein verdrängendes Wachstum aufweist, und der diffuse Typ dem Siegelringzellkarzinom, dem Mischtyp mit kleintubulären Formationen und dem anaplastischen Karzinom mit der diffus infiltrierenden Wachstumsart.

Über die Registrierung von regionären Lymphknotenmetastasen hinaus wurde noch den Frühkarzinomen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt, die in der Submukosa eine Lymphangiosis carcinomatosa erkennen ließen.

Diese Kriterien wurden festgestellt und registriert nach einer Methode, wie sie bereits mehrfach von uns dargestellt und beschrieben wurde (3, 4, 28).

Auswahlkriterien, Patientengut, Fallmaterial

Im Beobachtungszeitraum der Studie kamen aus insgesamt 76 bundesdeutschen Kliniken 293 Resektionsmägen mit jeweils einem oder mehreren Frühkarzinomen zur Einsendung.

1. Auswahlkriterien - Ausgeschlossene

Ermittelt wurde die beobachtete Überlebensrate der kurativ behandelten Magen--Frühkarzinom-Fälle nach Abzug der postoperativen Mortalität.

Unabhängig von Methode und Ausmaß der durchgeführten Operation galten alle Eingriffe als "kurativ", deren Magenresektionspräparate sich an den Schnitträndern frei von Tumordinfiltraten zeigten, ohne daß bereits Fernmetastasen nachgewiesen waren.

Da ein einheitlicher operativer Standart bei der Vielzahl der beteiligten Chirurgen nicht zu erwarten ist, und sich auch die intensiv-medizinische Versorgung von Fall zu Fall unterscheiden dürfte, wurden die postoperativen Sterbefälle aus der Studie ausgeschlossen. Als Zeitraum für die postoperative Letalität gelten die dem Eingriff folgenden acht Wochen.

Aus, später zu erläuternden, methodischen Gründen, durften die im Jahre 1977 Operierten keine Berücksichtigung finden.

Schließlich wurden "Verlorene", d. h., Patienten, deren Schicksal nicht in Erfahrung gebracht werden konnte, ausgeschlossen (25).

Die Ausgeschlossenen verteilen sich in folgender Weise:

Ausgeschlossene:

"Verlorene"	3
nicht kurativ Behandelte	0
postoperativ Verstorbene (PO-Letalität = 8,7 %)	21
Operierte des Jahres 1977	54
	78

Es verbleiben insgesamt 215 Patienten im follow up.

2. Patientengut - Alters und Geschlechtsverteilung

Die 215 Patienten setzten sich aus 91 Frauen und 124 Männern zusammen (42,3 % zu 57,7 %).

Der jüngste Patient ist 17 Jahre alt, der älteste 82 Jahre.

Das Durchschnittsalter der Frauen liegt bei 62,4 Jahren, das der Männer bei 59,5 Jahren.

Beide Geschlechter erreichen den Altersgipfel am Ende der siebten Lebensdekade (siehe Abb. 1).

3. Fallmaterial

a) Verteilung der histomorphologischen Varianten

Makroskopische Formen

In Vereinfachung der makroskopischen Klassifikation wurden die Typen I und II a zusammengefaßt und als prominente oder erhabene Formen bezeichnet. Analog hierzu handelt es sich bei den Typen II c und III um exkavierte oder ulzerierte Formen. Der Typ II b wurde zu jenen Frühkarzinomen gerechnet, die teils ulzeriert, teils erhaben wuchsen. In unserer Nomenklatur wird diese Kombination als Mischform bezeichnet. Am häufigsten fanden sich mit 136 Fällen ulzerierte Formen, gefolgt von 45 prominenten Krebsen und von 34 Mischformen. Die prozentuale Verteilung der makroskopischen Formen ergibt sich aus Tab. 1.

Histologische Typen

Insgesamt überwog etwas der intestinale Typ mit 107 Vertretern gegenüber 95 diffusen Wachstumsarten. Der Mischtyp wurde hingegen nur 13 mal gesehen (prozentuale Verteilung siehe Tab. 1).

Tiefeninvasion

In einem Drittel der Fälle durchbrach die Tumordinfiltration die Muscularis mucosae und breitete sich in der Submukosa aus. Der Rest blieb auf die Mukosa beschränkt (Tab. 1).

Multizentrität

Hierzu rechnen Doppel- und Mehrfach-Frühkarzinome sowie die mikroskopisch diskontinuierliche Wachstumsausbreitung. Insgesamt wurden 46 multizentrische Frühkarzinome gefunden. Ihnen stehen 169 Fälle mit solitärem Auftreten gegenüber (Tab. 1).

Lymphangiosis carcinomatosa und regionäre Lymphknotenmetastasen

Einbrüche in die submukösen Lymphgefäße wurden 13 mal verzeichnet, regionäre Lymphknotenmetastasen dagegen nur 4 mal. Es muß allerdings erwähnt werden, daß nicht alle zu uns eingesandten Magenresektionspräparate Netzanteile aufwiesen, und daß somit die tatsächliche Zahl regionärer Metastasen höher liegen dürfte (Tab. 1).

Lokalisation

Der Hauptanteil der Frühkarzinome lag mit 51 % im Antrum. Auf die übrigen Magenregionen verteilen sich 49 % (Tab. 1).

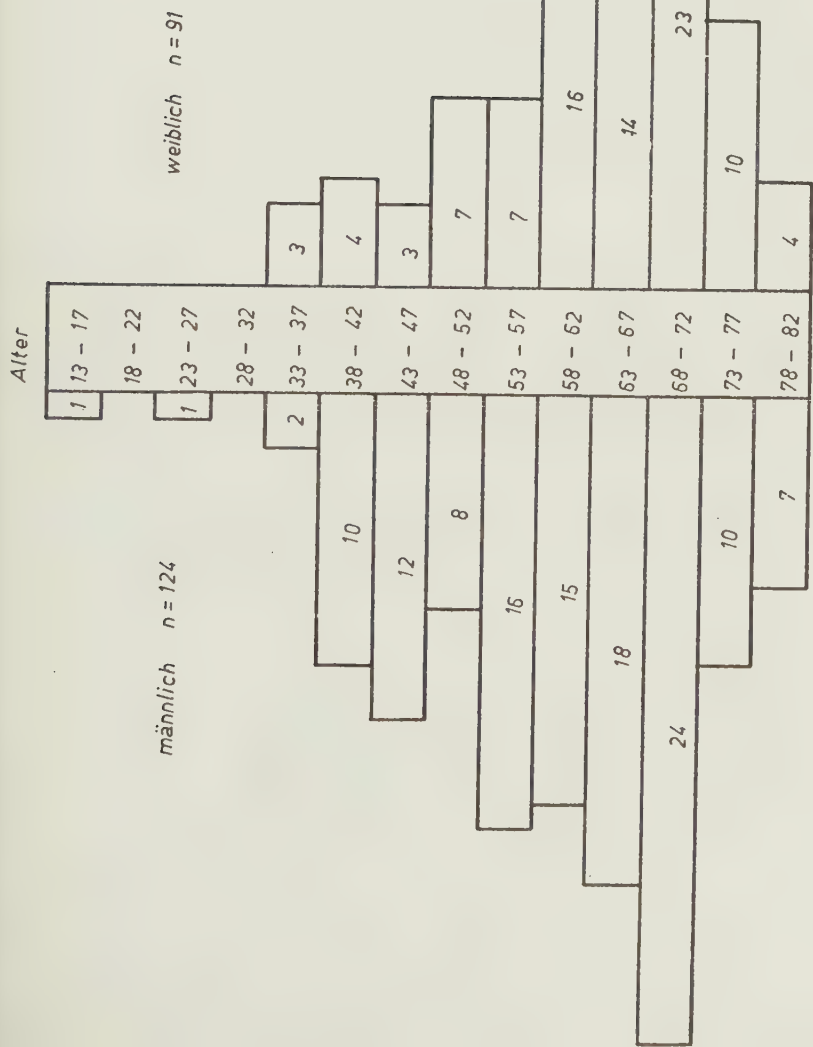


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung

Lokalisation:	Antrum	110 ± 51,0 %
	Restmagen	105 ± 49,0 %
Multizentritizität:		46 ± 21,4 %
Makroskopisch:	Erhaben (I und II a)	45 ± 20,9 %
	Exkaviert (II c und III)	136 ± 63,3 %
	Mischform und II b	34 ± 15,8 %
Histologisch:	Intestinal	107 ± 49,8 %
	Diffus	95 ± 44,2 %
	Mischtyp	13 ± 6,0 %
Tiefeninvasion:	Mukosa	143 ± 66,5 %
	Submukosa	72 ± 33,5 %
Lymphangiosis carcinomatosa		12 ± 5,6 %
Lymphknotenmetastasen regionär		4 ± 1,8 %

Tab. 1: Verteilung der histo-morphologischen Varianten

b) Histomorphologische Korrelationen

Die Wachstumscharakteristika "histologischer Typ", "Tiefeninvasion" und "makroskopischer Typ" stehen untereinander in korrelativer Beziehung. Dabei erhebt sich die Frage, ob bestimmte Kombinationen überdurchschnittlich oder unterdurchschnittlich oft auftreten. Auskunft geben die Tabellen 1 a -c sowie Abbildung 2.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß prominentes Wachstum fast ausschließlich beim intestinalen Typ zu beobachten ist. Dies liegt wahrscheinlich an der mehr expansiven Ausbreitung im Gewebeverband, während die diffusen Krebse infiltrativer und inkohärenter wachsen und damit immer mehr oder weniger exkaviert in Erscheinung treten.

Betrachtet man die Tiefeninvasion in Korrelation zum makroskopischen Typ, so erkennt man, daß bei der ulzerierten Form häufiger ein Einbruch in die submukösen Schichten vorliegt als beim prominenten Wachstum. Überraschenderweise ist dieses Überwiegen aber auf die intestinalen Typen zurückzuführen. Denn diese durchbrechen, sofern sie exkaviert entwickelt sind, in etwa zwei Drittel der Fälle die Muscularis mucosae, während sich die diffusen, ulzerierten Krebse nur zu einem Drittel in der Submukosa ausbreiten. Dies ist unter Berücksichtigung der unterschiedlichen "infiltrativen Potenz" nicht zu erwarten. Möglicherweise ist hier ein Zeitfaktor im Spiel. So wäre denkbar, daß die intestinalen Typen lange Zeit prominent wachsen und es erst in einer späten Phase zur Ulzeration kommt, wenn die Submukosa bereits erreicht ist.

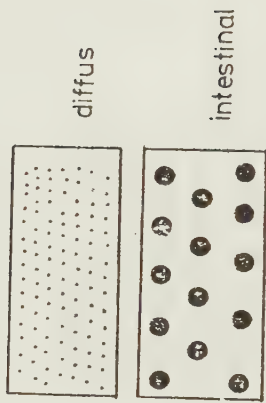


Abb. 2: Histomorphologische Korrelation

Mukosa-Infiltration n = 143		Submukosa-Infiltration n = 72	
Diffuser Typ	67 $\hat{=}$ 46,9 %	28 $\hat{=}$ 38,9 %	100 %
Intestinaler Typ	66 $\hat{=}$ 46,1 %	41 $\hat{=}$ 57,0 %	
Mischtyp	10 $\hat{=}$ 7,0 %	3 $\hat{=}$ 4,1 %	
Prominent	34 $\hat{=}$ 23,8 %	11 $\hat{=}$ 15,3 %	100 %
Ulzeriert	88 $\hat{=}$ 61,5 %	48 $\hat{=}$ 66,7 %	
Mischform und Typ II b	21 $\hat{=}$ 14,7 %	13 $\hat{=}$ 18,0 %	

Tab. 1 a: Korrelation der Tiefeninvasion mit histologischem und makroskopischem Typ

	Intestinal n = 107	Diffus n = 95	Mischtyp n = 13
Mukosa	66 = 61,7 %	67 = 70,6 %	10 = 76,9 %
Submukosa	41 = 38,3 %	28 = 29,4 %	3 = 23,1 %
	100 %	100 %	100 %
Prominent	42 = 39,3 %	2 = 2,1 %	1 = 7,7 %
Ulzeriert	47 = 43,9 %	80 = 84,2 %	9 = 69,2 %
Mischform und Typ IIb	18 = 16,8 %	13 = 13,7 %	3 = 23,1 %
	100 %	100 %	100 %

Tab. 1 b: Korrelation der histologischen Typen mit Makrotyp und Tiefen-invasion

	ulceriert n = 136	prominent n = 45	Mischform und Typ II b n = 34
Diffus	80 $\hat{=}$ 58,8 %	2 $\hat{=}$ 4,4 %	13 $\hat{=}$ 38,2 %
intestinal	47 $\hat{=}$ 34,6 %	42 $\hat{=}$ 93,4 %	18 $\hat{=}$ 52,9 %
Mischtyp	9 $\hat{=}$ 6,6 %	1 $\hat{=}$ 2,2 %	3 $\hat{=}$ 8,9 %
	100 %	100 %	100 %
Mukosa	88 $\hat{=}$ 64,7 %	34 $\hat{=}$ 75,6 %	21 $\hat{=}$ 61,8 %
Submukosa	48 $\hat{=}$ 35,3 %	11 $\hat{=}$ 24,4 %	13 $\hat{=}$ 38,2 %
	100 %	100 %	100 %

Tab. 1 c: Korrelation der makroskopischen Formen mit histologischem Typ und Tiefeninvasion

Methode

1. Registrierung:

Die aktenmäßige Erfassung der Frühkarzinome umfaßt eine Pausse des Präparates, in der Regel ein Diapositiv, die Untersuchungsanträge der Einsender mit entsprechenden klinischen Angaben, die Befundung des Präparates sowie gegebenenfalls Ergebnisse der bioptischen Voruntersuchung und späterer Kontrolluntersuchungen.

2. Einholung der Auskünfte

Wir bedienten uns eines Fragebogens, den wir jeweils an die behandelnden Kliniken und an die Hausärzte versandten. Es wurde darin um Stellungnahmen zu folgenden Fragen gebeten:

- a) ob der Patient lebt
- b) ob, wo und mit welchem Ergebnis Nachuntersuchungen stattgefunden haben und
- c) ob, wann und woran der Patient verstarb.

3. Auswertung

Errechnet wurde die aktualisierte oder kumulative Überlebensrate in Übereinstimmung mit dem Empfehlungen der UICC (sog. actuarial methode) (12). Stichtag ist das Datum der jeweiligen Operation; als Studienschlußtag wurde der 31.12.1977 gewählt. Dadurch entfallen aus methodischen Gründen alle Patienten, die 1977 operiert wurden. Sie haben bis zum Stichtag kein volles Jahr hinter sich gebracht und können nicht berücksichtigt werden.

Die Vertrauensgrenzen wurden mit 95prozentiger Wahrscheinlichkeit ermittelt. Zur Signifikanzberechnung wandten wir den Z-Test an mit p 0,05 (6, 12). Anschließend erfolgte die Alterskorrektur nach der Sterbetafelmethode (7, 12).

Ergebnisse

1. Rücklauf

Wir bekamen insgesamt von 290 Patienten die gewünschten Informationen, meistens sowohl vom angeschriebenen Krankenhaus als auch vom Hausarzt. In einigen Fällen traten Widersprüche auf, die jedoch jeweils geklärt werden konnten. Schwierigkeiten ergaben sich bei Wegzug von Patienten, Praxisaufgaben der Ärzte und bei Archivierungsfehlern in Krankenhäusern. Über Umwege, teils z. B. über Einwohnermeldeämter, erhielten wir häufig doch noch die gewünschten Informationen. Zwei Patienten mußten direkt angeschrieben werden. In drei Fällen haben wir die Bemühungen aufgegeben. Somit beträgt der Gesamtrücklauf 98,9 %.

2. Sterbefälle

Von den 215 im follow up verbliebenen Patienten wurden 24 als verstorben gemeldet.

Dabei lauten die Todesursachen:

Rezidiv	11
Herz- Kreislaufversagen	8
Leberkoma	1
unklar	4

Die Rezidiv-Sterbefälle traten in folgenden postoperativen Jahren auf:

im Jahr der Operation	2
zweites postoperatives Jahr	3
drittes postoperatives Jahr	4
fünftens postoperatives Jahr	2

3. Überlebensraten

a) Gesamtfälle

Die kumulative Überlebensrate bei 215 kurativ behandelten Frühkarzinompatienten ohne postoperative Mortalität beträgt

$$82,4 \pm 8,9 \%$$

Nach Durchführung der Alterskorrektur verbessert sich der Wert auf

$$98,0 \pm 8,9 \%$$

(Die obere Vertrauensgrenze würde die 100 %-Grenze überschreiten. Sie wurde dementsprechend gekürzt).

b) Histomorphologische Varianten

Signifikante Unterschiede lassen sich für die einzelnen Varianten nicht errechnen. In Tabelle 2 sind die Überlebensraten numerisch zusammengefaßt.

Ein deutlicher Unterschied in der Prognose zeigt sich zwischen Mukosa und Submukosa-Befall. Die Überlebensrate der Submukosafälle liegt um etwa 20 % hinter der ausschließlichen Mukosa-Infiltration. Es nimmt dabei etwas Wunder, daß solche großen Unterschiede zwischen den beiden Vertretern bestehen. Schließlich stellt ja die Prognose aller Frühkarzinome in Höhe von etwa 98 % einen Mittelwert dar, um den herum, angesichts der Nähe der 100 %-Grenze, nur geringe Schwankungen auftreten dürften. Aber die Submukosa-Fälle machen nur etwa ein Drittel des Fallmaterials aus, wobei die Überlebensrate eine beträchtliche Vertrauensgrenze von $\pm 30 \%$ aufweist.

Die intestinalen Typen haben gegenüber diffusem Wachstum eine schlechtere Prognose; und die erhabenen Formen schneiden ungünstiger ab als ulzerierte Krebse. Nach Durchführung der Alterskorrektur gleichen sich in beiden Fällen die Überlebensraten völlig an, so daß prognostische Unterschiede lediglich Ausdruck einer andersgelagerten Alterskorrektur sind.

Bei multizentrischem Auftreten resultiert eine um 10 % schlechtere Überlebens-
erwartung als bei solitärem Befall.

Die Abbildungen 3 bis 7 zeigen die aktualisierten Überlebenskurven der jeweiligen histomorphologischen Typen sowie der Gesamtfälle. Sie wurden jeweils mit und ohne Alterskorrektur dargestellt.

c) Lymphogene Ausbreitung

Die prognostische Bedeutung der Lymphangiosis carcinomatosa in der Submukosa und von regionären Lymphknotenmetastasen geht aus den Tabellen 3 a und 3 b hervor. Angesichts der geringen Fallzahl ist nur eine kasuistische Aufstellung möglich. Die beiden Todesfälle wurden als Rezidiv gemeldet.

	beobachtete Überlebensrate	alterskorrigierte Überlebensrate	
Gesamtfälle n = 215	82,4 ± 8,9 %	98 ± 8,9 %	
Mukosa-Fälle n = 143	86,2 ± 7,9 %	101 ± 7,9 %	kein signifikanter Unterschied p = 0,05
Submukosa-Fälle n = 72	63,4 ± 30,2 %	77,3 ± 30,2 %	
Intestinale Typen n = 107	77,1 ± 12,8 %	97,3 ± 12,8 %	kein signifikanter Unterschied p = 0,05
Diffuse Typen n = 95	87,9 ± 13,0 %	98,8 ± 13,0 %	
Solitär-Auftreten n = 169	85,0 ± 9,3 %	101,1 ± 9,3 %	kein signifikanter Unterschied p = 0,05
Multizentrisches Auftreten n = 46	75,5 ± 20,6 %	90,1 ± 20,6 %	
Ulzerierte Formen n = 136	85,2 ± 10,9 %	98,6 ± 10,8 %	kein signifikanter Unterschied p = 0,05
prominente Formen n = 45	76,4 ± 21,4 %	97,3 ± 21,4 %	

Tab. 2: Beobachtete und alterskorrigierte kumulative Überlebensraten beim kurativ behandelten Magenfrühkarzinom und dessen histomorphologischen Varianten unter Vernachlässigung der postoperativen Letalität.

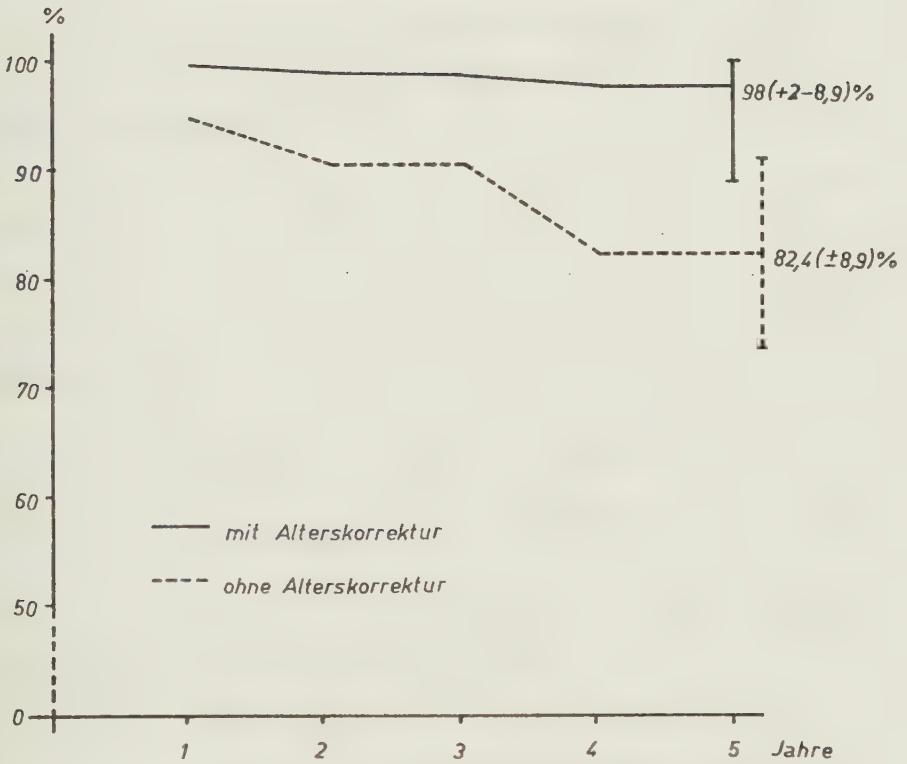


Abb. 3: Überlebenskurve $n = 215$

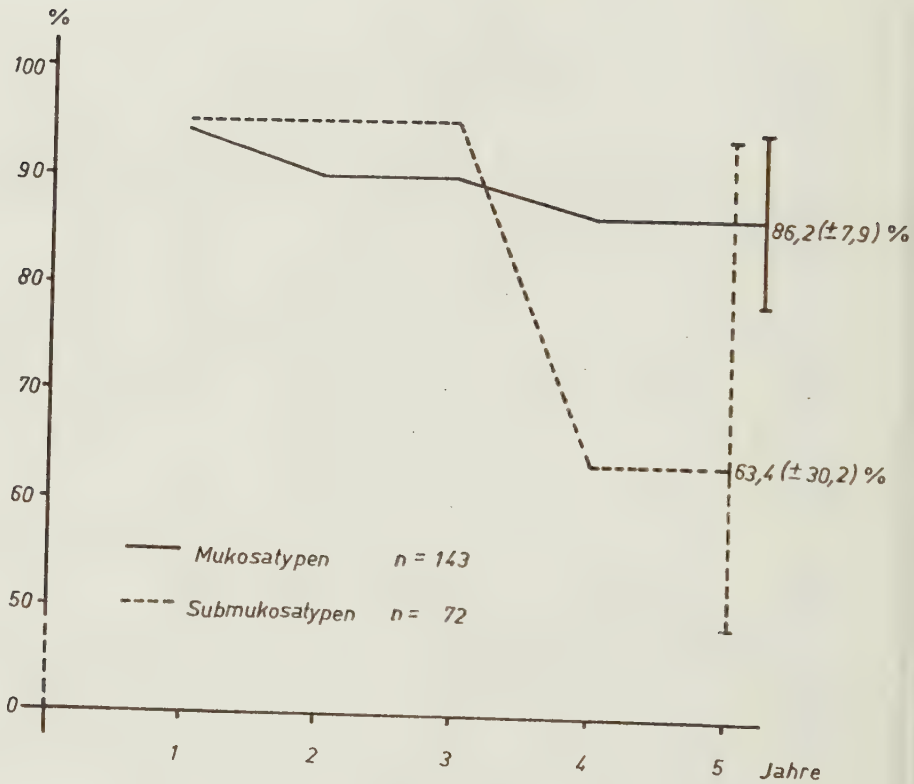


Abb. 4a: Überlebenskurven des Submukosatyps und des Mukosatyps ohne Alterskorrektur

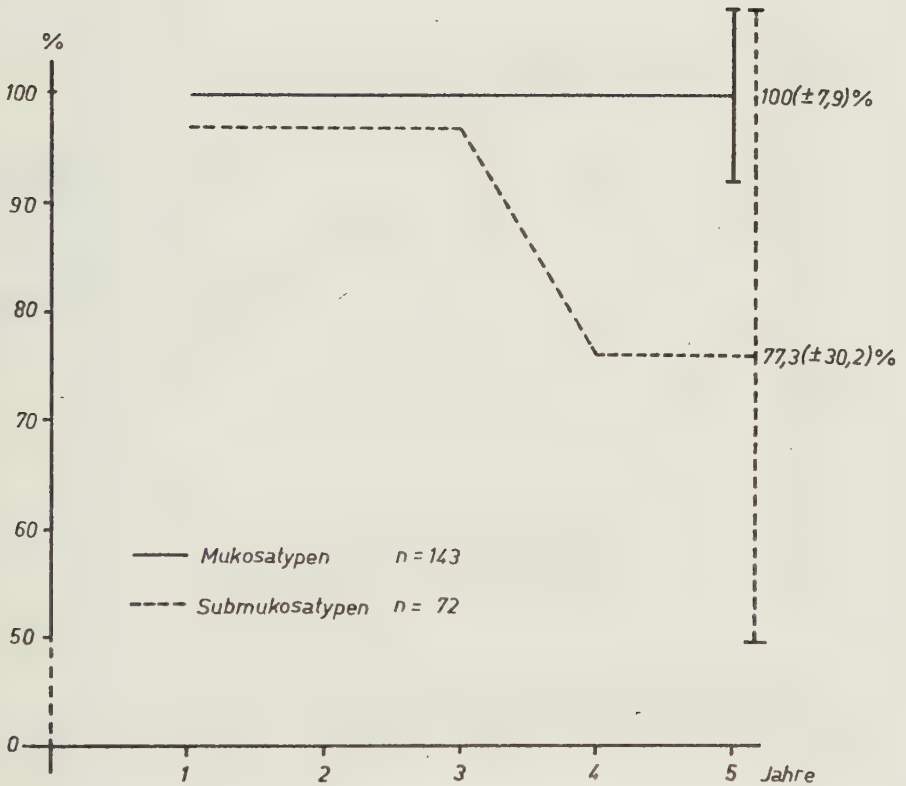


Abb. 4.b: Überlebenskurven des Submukosatyps und des Mukosatyps mit Alterskorrektur

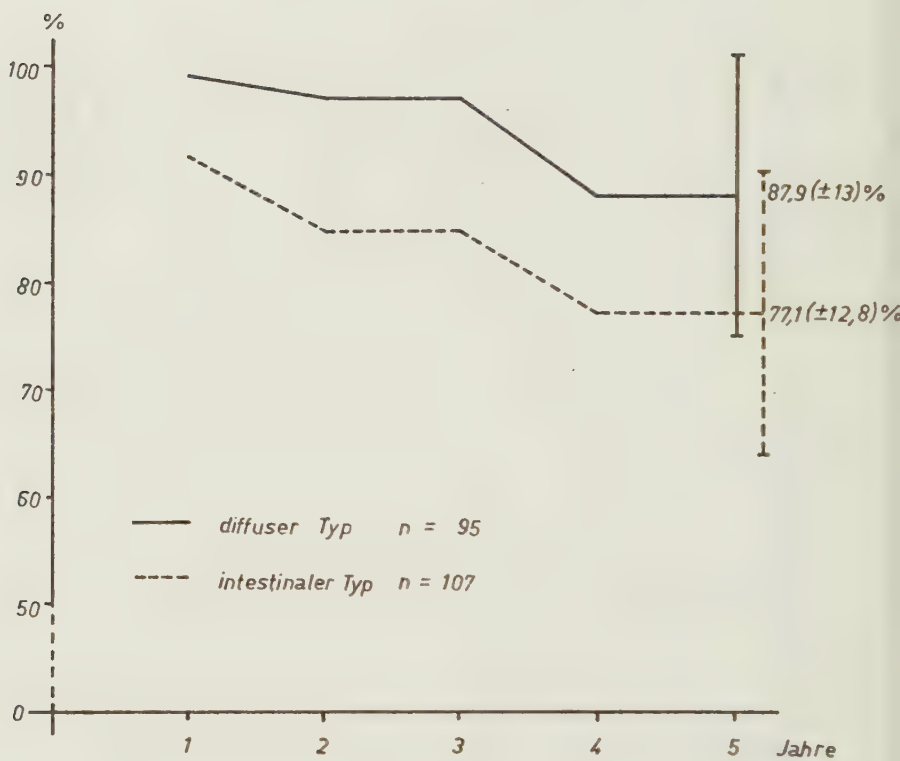


Abb. 5a: Überlebenskurven der intestinalen und diffusen Typen ohne Alterskorrektur

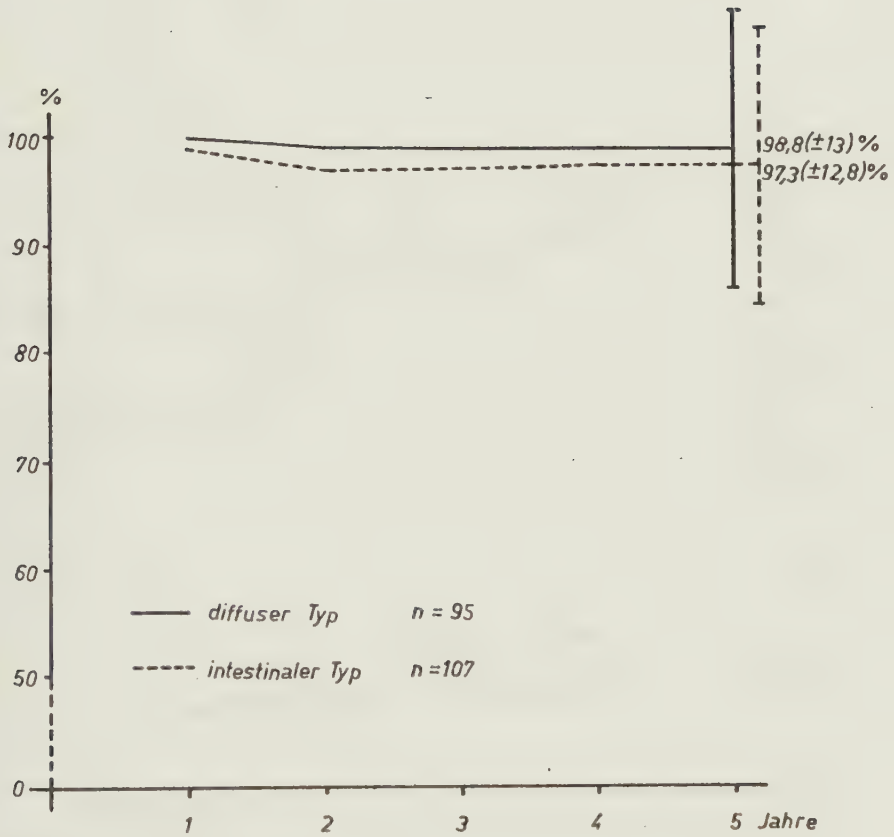


Abb. 5b: Überlebenskurven der intestinalen und diffusen Typen mit Alterskorrektur

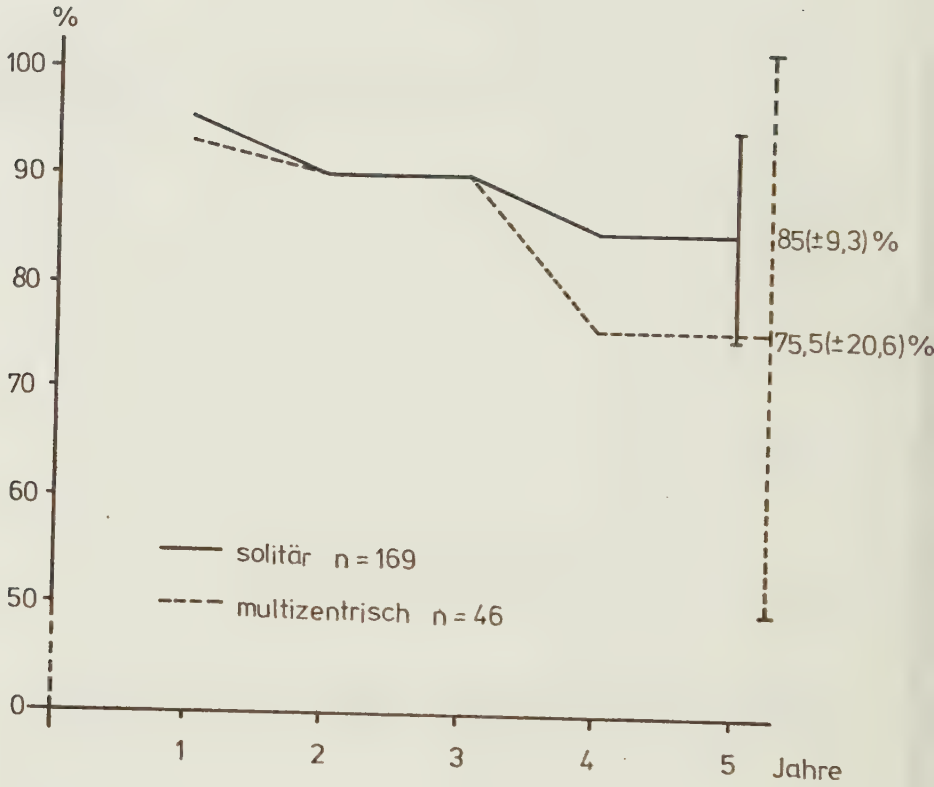


Abb. 6a: Überlebenskurven der multizentrischen und solitären Typen ohne Alterskorrektur

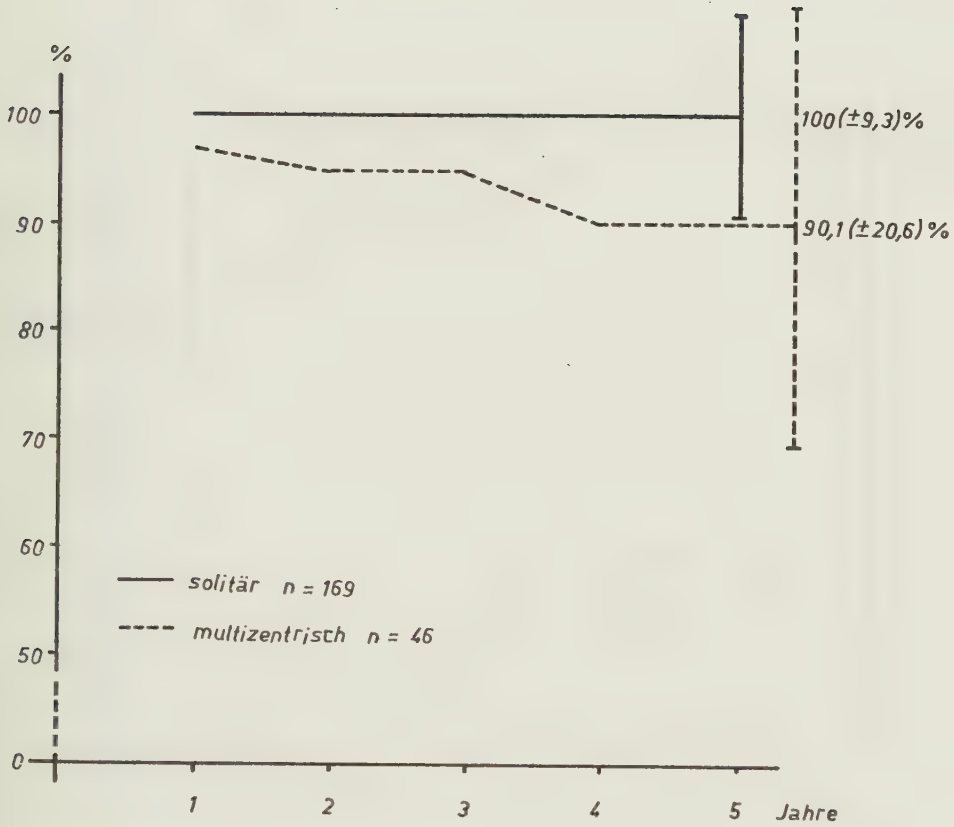


Abb. 6 b: Überlebenskurven der multizentrischen und solitären Typen mit Alterskorrektur

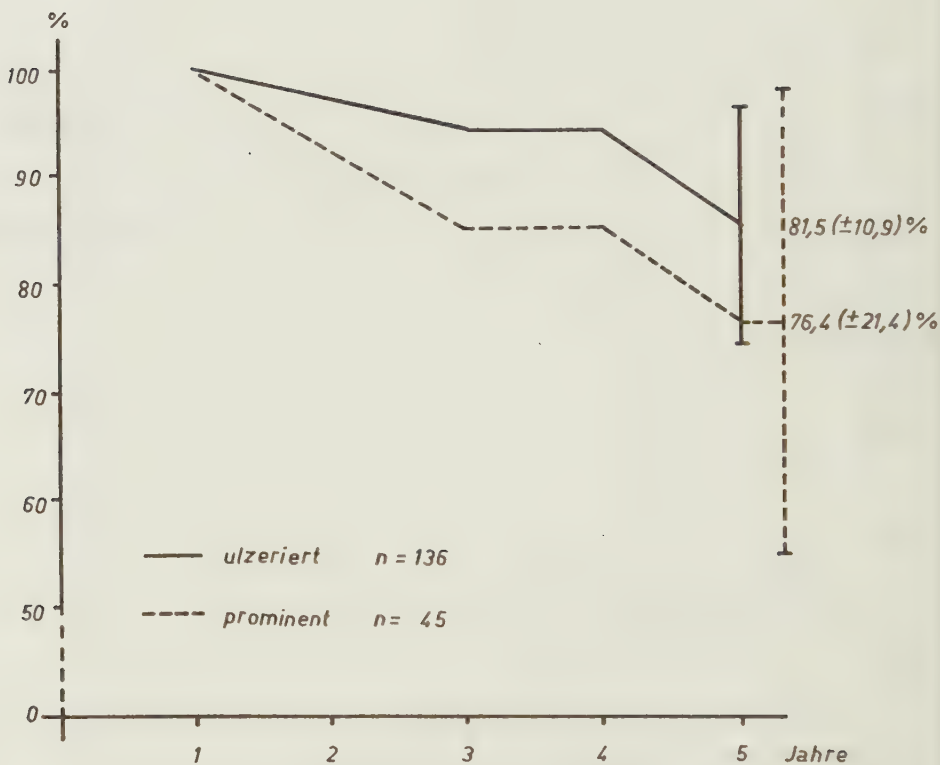


Abb. 7a: Überlebenskurven der ulzerierten und prominenten Typen ohne Alterskorrektur

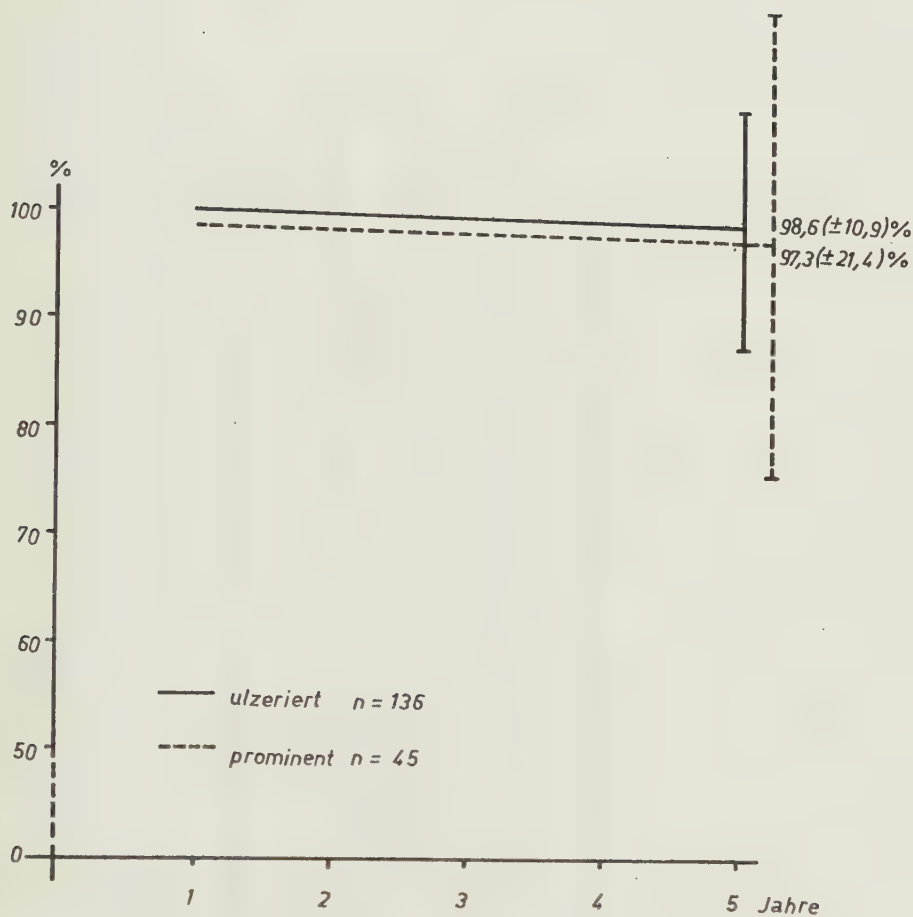


Abb. 7b: Überlebenskurven der ulzerierten und prominenten
Typen mit Alterskorrektur

-	5	2	1	1	2	lebend
1	2	3	4	5	ff	postoperative Jahre
1	-	-	-	-	-	verstorben

Tab. 3a: Kasuistik der Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa
(n = 12)

-	2	-	-	1	-	lebend
1	2	3	4	5	ff	postoperative Jahre
-	-	1	-	-	-	verstorben

Tab. 3b: Kasuistik der Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen
(n=4)

Diskussion

1. Methodische Gesichtspunkte

Es war das Ziel der Arbeit, die Prognose des kurativ behandelten Magenfrühkarzinompatienten an unserem Untersuchungsgut zu ermitteln. Dabei sollte festgestellt werden, ob unterschiedliche Ergebnisse mit den verschiedenen histomorphologischen Varianten des Frühkarzinoms korrelierbar sind.

Vorab ergab sich die Schwierigkeit der Definition des Begriffes "kurative Behandlung" beim Frühkarzinom. Nach der Biopsiediagnose "Karzinom" wurden die Patienten zumeist in gleicher Weise operiert, wie dies für fortgeschrittene Karzinome üblich ist. Die Zahl der Fälle, in denen "sparsam reseziert" oder lokal excidiert wurde, ist demgegenüber niedrig. Versteht man unter "kurativ" den Befund tumorfreier Resektionsflächen am Operationspräparat, so konnten in unserem Untersuchungsgut alle Patienten in die follow-up-Studie aufgenommen werden. Der mögliche Einwand eines selektierten Krankengutes ist damit gegenstandslos (18).

Nicht aufgenommen in die Studie wurden alle Patienten, die an den unmittelbaren Folgen der Operation starben. Die Zeitspanne der postoperativen Letalität ist im Schrifttum unterschiedlich bemessen (12, 14). Wir hielten acht Wochen für angemessen. Dieser Zeitraum dürfte für die postoperative Genesung als ausreichend angesehen werden. Zudem ist es unwahrscheinlich, daß binnen dieser Frist ein Geschwulstrezidiv klinisch manifest wird.

Bei unseren Erhebungen waren wir auf die klinischen Angaben der behandelnden Ärzte angewiesen. Da nur in wenigen Fällen endoskopisch-biopsische Nachuntersuchungen durchgeführt wurden, mußten unsere Anfragen hinsichtlich sicherer Rezidivfreiheit überwiegend unbeantwortet bleiben. Analog dazu ergab sich einige Unsicherheit bezüglich der gemeldeten Todesursachen, denn nur von wenigen Verstorbenen lag ein Obduktionsergebnis vor.

Es erwies sich somit als undurchführbar, "echte Heilungsraten" zu ermitteln. Diese sind dadurch definiert, daß zum Nachfragezeitpunkt exakt feststeht, ob ein Rezidiv vorliegt oder nicht (12). Eine solche Forderung ist auch unter optimalen Nachuntersuchungsbedingungen nur schwer zu erfüllen.

Die Beschränkung unserer Studie allein auf die Feststellung der "beobachteten Überlebensraten" ist somit unumgänglich. Zur Verbesserung, d. h. zur Ausweitung des Aussagewertes wurde ergänzend die Alterskorrektur nach der Sterbetafel-methode durchgeführt.

Eine weitere "Hilfsmaßnahme", die Basis für die Ermittlung der Fünfjahres-überlebensrate zu erweitern, war die Berechnung nach der "actuarial methode". Diese ermöglicht, gleichsam nach dem Prinzip der Hochrechnung, auch Patienten einzubeziehen, die noch nicht die postoperativen fünf Jahre "hinter sich gebracht"-haben. Dies war in unserem Untersuchungsgut von besonderer Bedeutung, da erst in den letzten drei Jahren ein deutlicher Frequenzanstieg in der Diagnostik der Magenfrühkarzinome zu verzeichnen war. Dieses Verfahren hat, wie jede statistische Berechnung, "gewisse Unschärfen". Da unsere Endergebnisse nahe der 100 %-Grenze liegen, wird es unvermeidlich, daß die Schwankungen der Vertrauensgrenze nach oben wie auch teilweise die Mittelwerte die 100 %-Linie überschreiten, wie dies aus Tabelle 2 hervorgeht.

2. Wertung der Ergebnisse

Die Überlebensrate des kurativ behandelten Magenfrühkarzinoms beträgt in unserem Untersuchungsgut alterskorrigiert und ohne postoperative Mortalität 98 % (siehe Tab. 2 und Abb. 3). Bei einem derart guten Gesamtergebnis sind für die einzelnen histomorphologischen Varianten wesentliche prognostische Diskrepanzen eigentlich nicht zu erwarten. So konnten signifikante Unterschiede auch nicht errechnet werden. Allerdings ergeben sich gewisse Trends, die mit den Ergebnissen anderer Untersucher durchaus vergleichbar sind:

a) Tiefeninvasion - Lymphogene Ausbreitung

Ein Befall der Submukosa ergibt nach unseren Berechnungen eine um etwa 23 % schlechtere Überlebensrate als ausschließliches Mukosa-Wachstum. (Tab. 2, Abb. 4 a und 4 b). Auch HERMANEK erkannte in seinem Fallmaterial diesen prognostischen Unterschied, wenn er ihn auch quantitativ nur mit 10 % beziffert (11). HAYASHIDA ermittelte aus 363 Fällen eine Überlebensrate für die Mukosa-Fälle von 99,5 % und für die Submukosa-Fälle von 95,1 % (9, 15). Unsere Rate von 77,3 % für die Submukosa-Infiltration muß unter dem Vorbehalt der beträchtlichen Vertrauensgrenze von ± 30 % betrachtet werden. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen erscheint unser Ergebnis weniger repräsentativ. Gleichwohl resultiert eine schlechtere Prognose für die Submukosainfiltration. Der Grund hierfür ist wohl in den Kontakten zu den submukösen Lymphwegen zu erblicken. So weist YAMADA bei seinen Submukosa-Fällen in 13 % regionäre Lymphknotenmetastasen nach, gegenüber 0 % beim Mukosa-Typ (32). In der gleichen Arbeit wurden zudem tabellarisch Ergebnisse von sechs japanischen Untersuchern und Institutionen gegenübergestellt. Danach treten regionäre Lymphknotenmetastasen beim Mukosa-Befall in 0 - 11 % aller Fälle auf, gegenüber 13 - 30 % bei Submukosa-Einbruch. In unserem Untersuchungsgut fanden sich insgesamt vier Fälle mit regionären Metastasen (Tab. 1), wobei allerdings drei mit einem Mukosa-Befall korreliert waren. Diese Aussage hat natürlich nur kasuistischen Charakter. Auch läßt sich angesichts einer so geringen Fallzahl keine separate Überlebensrate errechnen (Tab. 3 b). Eine Stellungnahme zur Prognose der Fälle mit regionären Lymphknotenmetastasen ist uns daher nicht möglich.

Da die Magenresektionspräparate unseres Untersuchungsgutes nicht in jedem Fall Netzanteile aufwiesen, wurde bei der histologischen Befundung eine gesonderte Wertung der Lymphangiosis carcinomatosa in der Submukosa vorgenommen. Sie galt als mögliches Indiz für eine lymphatische Ausbreitung mit dementsprechend ungünstiger Prognose. Von 12 Patienten, die einen derartigen Befall aufwiesen, ist im Beobachtungszeitraum nur ein einziger verstorben (Tab. 3 a). Keiner von ihnen ließ regionäre Lymphknotenmetastasen im Magenresektionspräparat erkennen. Es dürfte sich bei der Lymphangiosis carcinomatosa somit nicht um einen bedeutsamen Teilaspekt in der prognostischen Wertung des Magenfrühkarzinoms handeln.

b) Histologische Typen

Mit der Ermittlung unterschiedlicher Überlebensraten für die beiden histologischen Grundtypen soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob beim Magenfrühkarzinom entsprechend den Gegebenheiten bei anderen Organkrebsen höher differenzierte Formen eine günstigere Prognose haben. Für die fortgeschrittenen Magenkarzinome hat STEMMERMANN (31) dies bejaht. Er ermittelte einen Unterschied von etwa 7 % zugunsten der intestinalen Typen.

Für das Magenfrühkarzinom liegen hingegen widersprüchliche Aussagen vor. So fand HERMANEK in seinem Untersuchungsgut eine um 28 % niedrigere Überlebensrate für den intestinalen Typ gegenüber der diffusen Form (11). Er deutet diesen Befund mit der günstigeren topographischen Lage der diffusen Krebse überwiegend im unteren Magendrittel und somit der besseren Chance zur kurativen Operation.

Auch HAYASHIDA berichtet von einer schlechteren Prognose der intestinalen Karzinome, was er jedoch auf deren venöse Frühabsiedlung in die Leber zurückführt (9).

Demgegenüber vertreten GRUNDMANN (8) und SCHLAG (29) den Standpunkt, daß intestinale Krebse eine bessere Prognose haben. Nach GRUNDMANN kommt es beim anaplastischen Typ häufiger zu regionären Lymphknotenmetastasen. Diese Aussage wird jedoch dahingehend eingeschränkt, daß sein Untersuchungsgut noch keine sichere Wertung zulasse. SCHLAG verzeichnete bei 15 Patienten mit intestinalem Typ innerhalb von fünf Jahren zwei Todesfälle gegenüber acht bei 14 Patienten mit diffusen Karzinomen. Dies entspricht einem prognostischen Unterschied von 45 % zuungunsten des diffusen Typs.

In unserem Untersuchungsgut resultiert für die intestinalen Frühkarzinome eine Überlebensrate von 77,1 % gegenüber 87,9 % für die diffusen Typen. Mit Durchführung der Alterskorrektur gleicht sich diese Differenz jedoch aus. Die Überlebensraten betragen dann für beide histologischen Typen etwa 98 % (Tab. 2, Abb. 5 a und 5 b).

Die unterschiedliche Prognose des diffusen und des intestinalen Typs ist somit Ausdruck einer andersgelagerten Altersstruktur und mithin nicht allein auf die histologischen Gegebenheiten zurückzuführen.

c) Makroskopische Formen

Die Einteilung der Frühkarzinome in makroskopische Formen gemäß der japanischen Klassifikation entsprach primär endoskopischen Erfordernissen. Mit der Feststellung von Beziehungen zwischen dem makroskopischen Wachstumsverhalten einerseits und histologischem Typ sowie Tendenz zur Tiefeninvasion andererseits, stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung, insbesondere einer möglichen unterschiedlichen Prognose dieser Makrotypen.

Übereinstimmend wird in der Literatur der erhabene Typ (I und II a) als der prognostisch ungünstigere angesehen. So errechnete HERMANEK in seinem Fallmaterial einen signifikanten Unterschied von 37 % zuungunsten der prominenten Wachstumsform (11). Dies wird auch von ARIMA (1) und KATJITANI (16) festgestellt. Diese Autoren berichten darüber hinaus über die Korrelation von regionären Lymphknotenmetastasen und makroskopischem Typ. Dabei zeigte der Typ I in 40 % und der Typ II a in 33,3 % der Fälle lokale regionäre Absiedlungen; jedoch ausschließlich bei Tumoreinbruch in die Submukosa. Der exkavierte Krebs wies bei Submukosabefall dagegen nur in 16,7 % Lymphknotenmetastasen auf.

HERMANEK begründet den prognostischen Unterschied der beiden makroskopischen Formen wiederum mit topographischen Gegebenheiten. So stellte er eine Häufung der erhabenen Formen in den proximalen Magenregionen mit entsprechend schlechteren operativen Ergebnissen fest.

ARIMA (1) fand dagegen das untere Magendrittel als bevorzugte Lokalisation der polypoiden Formen.

EVANS (5) vertritt den Standpunkt, daß ulzerierte Frühkarzinome häufiger Symptome hervorrufen als erhabene. Damit bestünde die Möglichkeit der früheren Diagnosestellung und ein zeitlicher Vorsprung in der Diagnostik und operativen Behandlung.

Unsere Berechnungen ergeben eine um knapp 9 % bessere Prognose für den ulzerierten Typ. Diese Differenz gleicht sich jedoch nach Durchführung der Alterskorrektur wiederum weitgehend aus (Tab. 2, Abb. 7 a und 7 b). Auch hier dürfte somit die Altersstruktur der eigentliche Grund für die differenten Überlebensraten sein.

Erhabene Wachstumsformen der Frühkarzinome sind nach unseren Untersuchungsergebnissen entsprechend denen von ARIMA (1) in den höheren Altersklassen häufiger. In diesen ist jedoch eine höhere Sterblichkeit zu erwarten. Die prognostische Aussage wird somit verfälscht. Die Alterskorrektur ist damit bei derartigen Wertungen eine unabdingbare Notwendigkeit.

Wichtigster Faktor für den Aussagewert statistischer Berechnungen ist die Fallzahl; es ist deshalb nicht auszuschließen, daß auch unsere Ergebnisse noch nicht repräsentativ sind; dennoch halten wir die Alterskorrektur für ein bedeutungsvolles und keinesfalls zu vernachlässigendes Korrektiv.

d) Multizentrität - Solitäres Wachstum

Beim Vergleich multizentrischer Frühkarzinome mit solitär wachsenden überschneiden sich die Vertrauensgrenzen recht weit, so daß hier ein Unterschied nur unter großem Vorbehalt diskutiert werden kann. Die um etwa 10 % schlechtere Prognose der multizentrischen Fälle bleibt auch nach Alterskorrektur bestehen (Tab. 2, Abb. 6 a und 6 b).

Angaben im Schrifttum hierzu finden sich nur in Form von Kasuistiken. Der Anteil von etwa 20 % multizentrischer Frühkarzinome in unserem Untersuchungsgut ist, im Vergleich zu Ergebnissen anderer Untersucher, auffallend hoch (11, 27, 32). Die Einbeziehung der "diskontinuierlichen" Wachstumsart mag die Ursache sein. Die schlechtere Prognose für das multizentrische Karzinom ist wohl zwanglos mit der Problematik einer kurativen Operation zu begründen; denn trotz tumorfreier Resektionsflächen können makroskopisch nicht faßbare Karzinomherde im Restmagen vorliegen.

3. Resümee

Mit der erstmals in "unseren Breitengraden" an einem größeren Untersuchungsgut getroffenen Feststellung einer fast 100prozentigen Überlebensrate kurativ behandelter Magenfrühkarzinompatienten wird die Bedeutung der endoskopisch-bioptischen Früherkennung unterstrichen. Die verschiedenen histo-morphologischen Varianten des Frühkarzinoms unterscheiden sich in der prognostischen Wertung zwar nur geringfügig, doch sollten Patienten mit Submukosainvasion (sm-Typ), mit multizentrischen Karzinomherden sowie mit submuköser Lymphangiosis in eine gleichsam höhere Risikogruppe eingestuft werden. Die praktische Konsequenz ist eine engmaschige endoskopisch-bioptische Kontrolle dieser Patienten.

Damit wird auch am außerjapanischen Untersuchungsgut das **klinische Kennzeichen**, nämlich die gute Prognose des Magenfrühkarzinoms, bestätigt.

Literaturangaben

1. Arima, S. and H. Shimura:
Clinicopathological study on 100 EARLY GASTRIC
CANCER cases.
Gastroenterologica Japonica 4 (1978), 244.
2. Dobrosche, J., K. Schwemmle, K. Aigner:
Chirurgische Therapie und Prognose des Magenfrüh-
karzinoms.
Vortrag: 10. Internationales Magensymposium Berlin,
1978.
3. Elster, K.: Gastroenterologische Biopsie (Materialgewinnung
und Vorbereitung):
in P. Frühmorgen, M. Classen (Hrsg.): Endoskopie
und Biopsie in der Gastroenterologie. Springer,
Berlin-Heidelberg-New York, 1974.
4. Elster, K.: Morphologie und klinische Wertung des Magenfrüh-
karzinoms.
Dtsch. Ärzteblatt 44 (1975), 3033.
5. Evans, D., I. L. Craven, F. Morphy and K. Cleary:
Comparison of "early gastric cancer" in Britain
and Japan. Gut 19 (1978), 1.
6. Fuchs, G.: Mathematik für Mediziner und Biologen.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969).
7. Gehan, E. A.: Estimating survival functions from the Life Table.
I. chron. Dis. 21 (1969), 629.

8. Grundmann, E.: Das Frühkarzinom des Magens.
Therapiewoche 28 (1978), 1160.
9. Hayashida, T., T. Kidokoro:
End results of early gastric carcinoma collected
from 22 institutions.
Stomach and Intestine 4 (1969), 1077.
10. Hayashida, T. and T. Kodokoro:
Advance Abstracts, 4th World Congress of
Gastroenterology, Copenhagen 1970, 279.
11. Hermanek, P.: Survival studies on early gastric carcinom.
Vortrag: VIth Congress of European Society of
Pathologie, London, 1977.
12. Hermanek, P., A. Altendorf:
Zur Statistik der Heilerfolge in:
Grundlagen der klinischen Onkologie I,
Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden-Köln-New York
(1979).
13. Ivanaga, T. and H. Taniguchi:
Klinische Pathologie des Magenfrühkarzinoms.
Leber, Magen, Darm 3 (1973), 54.
14. Junghans, K., G. Ott:
Frühdiagnostik und Vorsorgeuntersuchungen beim
Magenkrebs.
Med. Welt 9 (1971), 319.
15. Kasugai, T.: Prognosis of Early Gastric Cancer.
Gastroenterology 58 (1970), 429.

16. Katjitani, T. et al: Early gastric cancer.
Surg Ther 16 (1967), 291.
17. Kidokore, T.: Endresults of Early Gastric Carcinoma.
Vortrag: 10. Internationales Magensymposium
Berlin, 1978.
18. Krokowski, E.: Befindet sich die kurative Krebstherapie
in der Sackgasse?
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 326.
19. Kuru, M.: Atlas of early carcinoma of the stomach.
Nakayama-Shoten, Tokyo, 1967.
20. Lauren, P.: The two histological main types of gastric
carcinoma: diffuse and so-called intestinal
type carcinoma.
Acta path. microbiol. scand. 64 (1965), 31.
21. Löblich, H. J.: In: Diskussion zum Thema Magenfrühkarzinom.
Therapiewoche 25 (1978), 4995.
22. Mennicken, C., C. Udewald, M. Hüpen und B. C. Manegold:
Operative Ergebnisse beim Magenfrühkarzinom.
Akt. gastrologie 6 (1977), 497.
23. Murakami, T.: Pathomorphological diagnosis. Diagnosis and
gross classification of early gastric cancer.
In: Early gastric cancer, Gann 11, University
Park Press (1971), 53 - 55.
24. Pichlmayr, R. und H.-J. Meyer:
Verfahrenswahl und Ergebnisse der operativen
Behandlung von Krebsrisikoerkrankungen und
Frühkarzinomen des Magens.
Chirurg 49 (1978), 479.

25. Priesching, A., P. Kaiser und R. Kolb:
Zum Beurteilungskriterium "Überlebenszeit"
in der Tumorthherapie: Untersuchungen zum
Problem "verlorene Fälle".
Wien. klin. Wschr. 7 (1970), 117.
26. Reissigl, H.-K., K. Schwamberger und E.- Troger:
Magenfrühkarzinom: Diagnostik, Therapie,
Früh- und Spätergebnisse.
Dignostik 11 (1978), 154.
27. Rösch, W.: Diagnose und Prognose des Magenfrühkarzinoms.
Z. Gastroenterol. (Verh.), 12 (1976), 128.
28. Rösch, W., K. Elster:
Gastrointestinale Präkanzerosen.
In: Th. Georghiu (Hrsg.): Das gastrointestinale
Kompendium. Gerhard Witzstrock, Baden-Baden-
Brüssel-Köln-New York, 1977.
29. Schlag, P., H. Meister, P. Merkle, O. Haferkamp und Ch. Herfarth:
Prognostische Aspekte des Magenfrühkarzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 659.
30. Schönleben, K.: Das Magenfrühkarzinom.
Medizin 5, 20 (1977), 2261.
31. Stemmermann, G. N. and C. Brown:
A survival study of intestinal and diffuse types
of gastric carcinoma.
Cander 33 (1974), 1190.
32. Yamada, E., F.I.C.S., H. Nakazato, a. Koike, K. Suzuki, K. Kato,
T. Kito, Nagoya, Japan:
Surgical Results for Early Gastric Cancer.
Int. J. Surg. 59 (1974), 7.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Elster für das Thema dieser Arbeit und für die freundliche Überlassung der Unterlagen aus seinem Institut. Als besonders angenehm habe ich die vielen wertvollen Hinweise und Anregungen sowie die zahlreichen kleinen Hilfestellungen empfunden. Schließlich möchte ich die stete Diskussionsbereitschaft dankend würdigen, die es mir erlaubte, weitgehend nach eigenen Vorstellungen zu arbeiten.

Für die Übernahme des Koreferates dieser Dissertation möchte ich Herrn Prof. Dr. V. Becker, Vorstand des Pathologisch-anatomischen Institutes der Universität Erlangen-Nürnberg, danken.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dipl-Phys. W. Neuwirth an der Universitätsklinik Erlangen für die freundliche Überprüfung der statistischen Berechnungen.

Darüberhinaus danke ich Frau Bär vom Pathologischen Institut Bayreuth für die Hilfe bei Korrespondenz und Archivierung.

Nicht zuletzt spreche ich meinen Dank all jenen Kliniken und Hausärzten aus, die durch ihre Mitarbeit diese Studie ermöglicht haben.

Lebenslauf

Am 13. 12. 1950 wurde ich, Alexander Wild, als Sohn des damaligen Jurastudenten und heutigen Oberbürgermeisters der Stadt Bayreuth, Hans-Walter Wild und seiner Ehefrau Gerda Wild, geb. May, zu Würzburg geboren. Dort verbrachte ich die frühe Kindheit bis meine Eltern nach Bayreuth zogen.

Die schulische Ausbildung schloß ich 1970 in Bayreuth mit dem Abitur ab. Anschließend begann ich in Erlangen ein Studium der Physik, brach dieses jedoch nach einem Semester ab und immatriculierte an der Universität Berlin, wo ich 1977 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Im gleichen Jahr wurde mir von meiner Frau Solveig, die ich 1975 geheiratet hatte, eine Tochter geboren.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit an zwei Bayreuther Krankenhäusern und Erteilung der Approbation bin ich derzeit als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Bayreuth beschäftigt.

Alexander Wild





